

А.В. Макрушин

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ОНКОГЕНЕЗА И СТАРЧЕСКОЙ ИНВОЛЮЦИИ

Институт биологии внутренних вод РАН, пос. Борок Ярославской обл. 152742, электронная почта: makru@ibiw.yaroslavl.ru

Излагается гипотеза, объясняющая возникновение механизмов онкогенеза и старческой инволюции. Согласно ей, деструктивные и пролиферативные явления, наблюдаемые в ходе этих патологических процессов, возникли на основе деструктивных и пролиферативных явлений, сопровождавших бесполое размножение у докембрийских Metazoa. Эволюционным предшественником онкогенеза было семейпарное бесполое размножение, а эволюционным предшественником старческой инволюции — распад тканей, сопровождавший итеропарное бесполое размножение. Онкогенез и старческая инволюция в разных филогенетических линиях Metazoa возникли независимо. Указываются процессы нормального онтогенеза современных примитивных беспозвоночных — вероятные эволюционные предшественники регрессии опухолей и гемобластозов. Обсуждается значение регрессивного развития.

Ключевые слова: онкогенез, старческая инволюция, диапауза, бесполое размножение, эволюция.

Излагается гипотеза, объясняющая происхождение механизмов онкогенеза и старческой инволюции. В системе биологических явлений их место еще не ясно. Однако не вызывает сомнения, что они в ней стоят не особняком, а примыкают к какому-то кругу явлений. К какому? Для ответа нужно знать — когда и для удовлетворения каких нужд организма они возникли. Эволюционные корни онкогенеза, считал П. Г. Светлов [61], — в онтогенезе нормальном. Согласно принципу надстройки Л. А. Орбели [55], сущность эволюции такова, что прежние физиологические реакции в ходе ее не исчезают совсем. Они лишь подавляются новыми, более совершенными реакциями. Патологические реакции — это реакции нормального онтогенеза предков. Принцип надстройки вводит в орбиту биологии и медицины идею регрессивного движения, как возвращения на пройденные этапы филогенеза. В динамике многих патологических реакций, считал Л. А. Орбели [55], нужно видеть не произвольные разрушения структур и функций, а закономерное отступление на пройденные этапы эволюции и обнажение ведущих подспудную деятельность механизмов предков. Один из таких механизмов — бесполое (вегетативное) размножение. Достижения в области его изучения, пишет О. М. Иванова-Казас [31], могут оказаться ключевыми в решении

ряда общебиологических проблем, в том числе проблемы старения. Знания, накопленные в этой области, позволяют взглянуть на онкогенез и старческую инволюцию с эволюционной точки зрения.

Можно предположить, что большую часть времени своего существования Metazoa размножались не только половым, но и бесполом путем. Лишь незадолго до кембрия появились виды, утратившие способность размножаться бесполо. Но механизм бесполого размножения у них не исчез. Он преобразовался в механизмы онкогенеза и старческой инволюции. Биологи, изучающие бесполое размножение, и медики, изучающие онкогенез и старение, имеют дело с одними и теми же механизмами, лишь по-разному проявляющимися на разных этапах эволюции. Первые на Земле Metazoa вымерли, не оставив палеонтологических следов. Одни авторы предполагают, что они были сидячими, другие — что свободно подвижными [30]. Встав на точку зрения первых, можно понять, как шло становление механизма онкогенеза. Если же считать, что первичным был свободно подвижный образ жизни, то объяснить возникновение этого патологического процесса, исходя из реакций современных примитивных свободно подвижных беспозвоночных, не удастся. Поэтому дальнейшее изложение построено на предположении, что первые Metazoa были сидячими и, следовательно, в основании системы физиологической регуляции высших Metazoa лежат регуляторные механизмы сидячих видов. Физиологические механизмы сидячих видов, относящихся к разным эволюционным линиям, сходны. Поэтому, хотя современных сидячих видов нельзя считать предками свободно подвижных видов, можно предположить, что их физиологические механизмы были схожи с физиологическими механизмами первых на Земле сидячих Metazoa [45].

Регулирование роста опухоли и обратное развитие организма

Распространено мнение, что опухоль — результат выхода клеток из-под регулирующего влияния организма. Оно противоречит онкогенной теории рака. Если,

как следует из этой теории, возникновение опухоли — следствие активации генов, в норме находящихся в каждой клетке [27, 36, 68, 69], то онкогенез — это реализация наследственно закрепленной программы развития, альтернативной программе развития нормально, т. е. иницируемый и регулируемый организмом процесс. Всякое регулирование включает в себя ингибирование и стимулирование. Ингибирование роста опухоли осуществляется иммунной системой. Но опухоль может и расти, и есть основание думать, что ее рост — следствие не преодоления опухолевыми клетками иммунологического надзора, а стимулирования организмом их размножения. Соединительная ткань подопытных животных способствует пролиферации клеток привитой опухоли [14]. Благоприятствует ему и вращание в нее сосудов [32, 116]. Могут приводить к усилению опухолевого роста иммунные и гуморальные клеточные реакции [115]. Среди лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, обнаружены Т-, В- и плазменные клетки, способные стимулировать опухолевый рост [9]. При метастазировании лимфоидные клетки и макрофаги разрушают ткани, облегчая распространение опухоли [67]. Таким образом, существует система, регулирующая рост опухоли [23, 76]. Обнажением какого механизма нормального онтогенеза предков эта система является?

Metazoa делятся на модульных и унитарных. У первых организм построен из однообразных блоков. У них из зиготы формируется модуль, который в ходе роста организма путем бесполого размножения многократно повторяет себя. Модулями являются зооиды (особи, составляющие колонию) губок, полипов, мшанок, внутрипорошицевых и асцидий. Большинство сидячих видов модульные. Унитарные, или одиночные, организмы большей частью свободно подвижны. Они делятся на клональных и аклональных. Клональные способны к бесполому размножению, аклональные размножаются только половым путем. Модульные организмы тоже клональные. Унитарные клональные организмы, принадлежащие к одному клону, как и модули модульного организма, генетически идентичны друг другу [48, 49, 54, 95, 98, 100, 110]. У модульных видов для переживания неблагоприятного для жизни сезона служат **бластогенические диапаузирующие ранние зародыши (БДЗ)**. Бластогенезом П. Бриан [12] называет образование нового организма из комплекса соматических клеток. Диапауза — это состояние покоя организма. Она заключается в снижении метаболизма и в прекращении развития. У БДЗ диапауза наступает на самых начальных этапах дифференцировки клеток, когда зародыш по строению схож с бластулой или с гастролой. Образование БДЗ происходит в ответ на действие сигнальных факторов, предупреждающих о близящемся сезонном

ухудшении среды. БДЗ — это геммулы губок, подоцисты стрекающих, статобласты мшанок, покоящиеся почки внутрипорошицевых и асцидий [31].

Образование БДЗ можно рассматривать как результат бесполого размножения, так как из одного модуля может образоваться несколько БДЗ. Но из модуля может образоваться и один БДЗ. Тогда этот процесс следует интерпретировать как перестройку модуля, заключающуюся в упрощении его строения. Если исходить из первой интерпретации, то БДЗ — это зародыш нового модуля, возникший на месте погибшего родительского. Если же исходить из второй интерпретации, то БДЗ — это прежний модуль, только ставший ранним зародышем и иногда разделившийся на части. Эти два разных взгляда на образование БДЗ не противоречат существу явления, а свидетельствуют о двух его сторонах. Поэтому процесс образования БДЗ будет рассматриваться то с одних позиций, то с других. Истолкование процесса образования БДЗ как омоложения приводит к признанию у примитивных беспозвоночных способности к обратному развитию. Оно является результатом переключения морфогенетических процессов с одного русла на другое. Можно предположить, исходя из представлений об иммортализации клеток [70], что обратимость онтогенеза обеспечивается механизмами восстановления длины теломер, укоротившихся при митозах. При обратном развитии клетки подвергаются инволюции или снижают степень своей специализированности. При этом все или большинство жизненно важных органов модулей разрушаются. С возвращением благоприятных для жизни условий БДЗ восстанавливают утраченные органы. Таким образом, онтогенез модульных беспозвоночных обратим. Обратное развитие у модульных, а также у ряда унитарных клональных видов происходит также при бесполом размножении, при котором вновь образующиеся зародыши не впадают в диапаузу. В этом случае у модульных видов омолаживается и повторяет онтогенез не весь модуль, а его часть. Часть организма омолаживается и начинает онтогенез заново при бесполом размножении и у унитарных клональных организмов.

Если образование БДЗ рассматривать как размножение, то можно сказать, что при формировании этих зародышей модули семейпарны, т. е. умирают от старости после первого акта размножения. При образовании же бластогенических зародышей, развивающихся без диапаузы, они обычно итеропарны, т. е. умирают от старости после ряда актов размножения [31]. Режим размножения и старения находится под контролем отбора [111, 118]. Он благоприятствует остаточной репродуктивной способности, если она может реализоваться, и препятствует ей, если она реализоваться не может. БДЗ образуются осенью, когда повторное раз-

множение невозможно. Поэтому при подготовке колонии к диапаузе ее обмен веществ целиком становится на службу растущим готовящимся к диапаузе бластогенным зародышам, а затем жизненно важные органы модулей используются в качестве питательного материала для них. Такой характер перехода в состояние диапаузы в разных филогенетических линиях модульных беспозвоночных сформировался независимо [44, 45]. Разрушение жизненно важных органов при подготовке к сезонному ухудшению среды у видов, находящихся у основания филогенетического дерева Metazoa, имеет адаптивное значение. Способность организма или его части к обратному развитию, в ходе которого разрушаются жизненно важные органы, — анцестральное свойство Metazoa. Ниже будет показано, что это свойство лежит в основе онкогенеза и старческой инволюции.

Эволюционные корни онкогенеза

Обратное развитие осуществляется посредством бластогенеза. К термину «бластогенез» близки термины «редифференциация», «реорганизация» [89], «соматический эмбриогенез» [71], «почкование» [31]. В бластогенной зоне клетки освобождаются от подчинения целому, дедифференцируются, возвращаются в эмбриональное состояние и приступают к размножению, образуя зародыш нового модуля или нового унитарного клонального организма. Бластогенные клетки могут принадлежать разным тканям. Они играют в организме важную роль, но способны в бластогенной зоне от нее освободиться и приобрести новую органогенную потенцию, иногда отличную от той, которую играли прежде [12]. Начальный этап развития бластогенного зародыша характеризуется палинтомическим характером размножения клеток. Бластогенез схож с онкогенезом [50, 71]. Но при итеропарном размножении между ними имеется различие, заключающееся в том, что процессы, происходящие в бластогенной зоне, вызывают дезинтеграцию модулей не после первого, а после нескольких актов размножения. Сходство больше, если онкогенез сравнивать с бластогенезом при семelpарном размножении. В этом случае и возникновение бластогенной зоны, и возникновение опухоли сопряжено с разрушением органов.

Есть и другие черты сходства. 1. Подготовку к диапаузе могут вызывать разные факторы внешней среды. Это обеспечивает надежность приспособления к сезонному ухудшению условий жизни [21]. Онкогенез могут вызывать тоже разные факторы [10, 16, 26, 64, 88]. 2. Предрасположенность к образованию злокачественных новообразований [3, 10, 16, 26, 81] и к диапаузе [21, 105] у особей популяции варьирует и является наследуемым признаком. 3. БДЗ могут образовываться

из производных любого из трех зародышевых листков [31]. Опухоли тоже могут образовываться из различных тканей. 4. Образование БДЗ — это возвращение не только на пройденный этап онтогенеза, но и (как показано ниже) на пройденный этап филогенеза, использование организмом древних защитных реакций, основанных не на системном ответе, а на индивидуальной устойчивости клеток. При онкогенезе тоже происходит устранение филогенетически поздних регуляторных механизмов [2, 74, 79, 80, 83, 122, 124, 126]. 5. И клетки опухолей [91, 97, 108, 113, 114, 120], и БДЗ [43] могут сохранять жизнеспособность при обезвоживании. Эти черты сходства послужили основанием для предположения, что онкогенез — атавистический процесс подготовки к эмбриональной диапаузе, а опухоль — это растущий готовящийся к диапаузе бластогенный зародыш [45, 46, 103]. Поняв приспособительное значение деструктивных и креативных процессов, наблюдаемых при образовании БДЗ, можно понять, почему эти процессы происходят при онкогенезе.

Причина деструктивных и креативных процессов при онкогенезе

Закономерности, которым следуют частные патологические процессы, писал И. В. Давыдовский [20], — это закономерности общебиологические. Только изучение общих закономерностей, считал он, может приблизить нас к пониманию частных явлений, только таким путем мир патологических явлений предстанет перед нами как проявление взаимосвязи вещей, а не как хаос, беспорядок или игра случайностей. Взгляд Л. А. Орбели [55] на патологию как на регрессивное движение организма побудил сосредоточить внимание на закономерностях разрушения гомеостаза. Гомеостаз — это состояние динамического равновесия живой системы со средой, при котором система сохраняет свои свойства и способность к осуществлению жизненных функций на фоне меняющихся внешних условий [77]. Для каждой системы существует область условий среды, в которой гомеостатические механизмы могут обеспечить сохранение структурной целостности и функциональной активности. За пределами этой области происходят разрушительные процессы. Чем ниже организация системы, тем уже область изменений среды, в пределах которой сохраняется гомеостаз [52]. Если сила воздействий исключает возможность поддержания системой гомеостаза, то в ней идет уменьшение числа элементов и (или) элементы перестают взаимодействовать друг с другом. Утрата разделения функций между элементами может быть обратимой или вести к тому, что система перестает существовать. Для обозначения этого процесса употребляются термины

«регрессивное развитие» [60], «редукция гомеостаза» [53], «упрощение живой системы» [75]. Обратное развитие беспозвоночных — частный случай регрессивного развития.

Регрессивное развитие в жизни биосферы играет не меньшее значение, чем поддержание гомеостаза. Ресурсы Земли ограничены. Поэтому регрессивное развитие систем — необходимое условие прогрессивного развития других систем. Регрессивное развитие, если оно обратимо, может играть и приспособительную роль, обеспечивая сохранение систем при ухудшении среды. Программа регрессивного развития, как и программа сохранения структурной целостности и функциональной активности, заложена в организации систем разного уровня. У организма могут быть две стратегии адаптации — резистентная и толерантная. Резистентная — это развитие стресс-реакции, активное противодействие внешней среде, максимизация функций. Эта стратегия позволяет организму в трудных условиях на пределе возможностей решать важные задачи. Толерантная стратегия характеризуется подчинением среде, минимизацией функций [42]. Толерантную стратегию используют и системы надорганизменного уровня. К какой стратегии прибегнет система зависит от степени ее целостности и от силы внешнего воздействия. Степень целостности системы измеряется ее способностью удерживать свои специфические особенности наперекор воздействиям, стремящимся их нарушить [8]. Она характеризует большую или меньшую взаимозависимость или, наоборот, автономию частей, большее или меньшее подчинение частей целому [71]. Степень целостности сидячих видов самая низкая среди Metazoa [71]. Поэтому они используют для приспособления к жизни в ухудшившейся среде главным образом толерантную стратегию. Особенность ее у них в том, что она осуществляется путем обратного развития. У модульных видов при действии повреждающих факторов стресс-реакция, направленная на сохранение структурной целостности и функциональной активности организма, имеет небольшое значение. Она используется ими лишь в узком диапазоне колебания факторов среды. При сильных внешних воздействиях у них включаются реакции, обеспечивающие разрушение структурной целостности и отказ от функциональной активности.

Сила, противостоящая внешним силам, стремящимся разрушить систему, — это совокупность интегративных связей между ее элементами [52]. Эти связи представляют собой воздействие одних элементов на другие. Любые взаимодействия — трата энергии. Пока метаболизм системы действием сил, направленных ей во вред, не нарушен и энергии для осуществления регуляторных процессов ей хватает, работа ее регуляторных механизмов обеспечивает сохранение всех эле-

ментов и всех связей между ними. При повреждении системы интенсивность ее метаболизма снижается и может оказаться недостаточной для осуществления всех связей. Возникает несоответствие между энергетическими нуждами системы и ее энергетическими возможностями [25]. Превышение энергетических потребностей над энергетическими возможностями грозит гибелью. Чтобы уцелеть, система использует либо стресс-реакцию, повышая этим свои энергетические возможности, либо встает на путь регрессивного развития, снижая энергетические потребности. Приспособительный смысл деструктивных процессов, наблюдаемых при регрессивном развитии, — в сокращении трат энергии на внутрисистемные интегративные связи. При образовании БДЗ гибель клеток и их дедифференциация, ведущие к разрушению жизненно важных органов, вызываются несоответствием между потребностью организма в энергии и тем ограниченным количеством макроэргов (АТФ), которое он сможет при сезонном ухудшении среды противопоставить внешним повреждающим силам для сохранения своей структурной целостности и функциональной активности. Сокращая посредством инволюции и дедифференциации количество типов клеток, беспозвоночное уменьшает количество внутриорганизменных интегративных взаимодействий. Это позволяет ему обходиться меньшим количеством энергии и пережить время, когда его метаболизм нарушен и мощность его недостаточна для поддержания структур тела. Высшие растения, степень целостности которых тоже низкая, тоже способны к обратному развитию. Его у них можно вызвать, поместив кусочки ткани в питательный раствор. При этом клетки дедифференцируются и превращаются в каллусные. Каллусная клетка может дать начало целому растению [13].

Уменьшение числа связей — широко распространенная целостная реакция низкоинтегрированных систем на действие повреждающих факторов. Так, у ряда видов при резком изменении солености, температуры, нападении врага или других повреждающих воздействиях наблюдается разделение организма на фрагменты (автотомия) или выбрасывание внутренностей (эвисцерация). Колонии сифонофор распадаются на части [65]. Гидроидные полипы сбрасывают гидранты [121]. Фороиды автотомируют передний конец. У немертин, олигохет и полихет тело разрывается на куски. Морские звезды отламывают лучи. Голотурии распадаются на отдельные куски и выбрасывают внутренности. Бесполое размножение, происходящее путем разделения организма на части, тоже может быть реакцией на ухудшение среды [31]. Прекращение взаимодействий между разделяющимися частями организма при автотомии и эвисцерации, а также при бесполом размножении, когда оно вызвано повреждением, — это, по-ви-

димому, реакция, обусловленная связанной с нарушением метаболизма энергетической недостаточностью. Сокращение числа связей в колониях губок, мшанок, внутриворончатых и асцидий происходит осенью при их превращении в скопления окруженных оболочками разрозненных БДЗ. Приспособительный смысл этого их разъединения на множество обособленных отдельных заключается в уменьшении перед приближающимся неблагоприятным для жизни сезоном затрат энергии на обмен веществом и информацией между частями колонии. Снижением энергозатрат путем уменьшения числа элементов в системе, а, следовательно, и числа связей в ней, можно объяснить отмирание осенью наземной части у травянистых растений, листопад у деревьев, уменьшение числа органелл у инцистирующихся Protozoa. У беспозвоночных и рыб образование из одной зиготы нескольких зародышей можно вызвать, поместив ранний зародыш в неблагоприятные условия [31, 71]. Разрыв интегративных связей между частями раннего зародыша, каждая из которых затем приступает к самостоятельному развитию, — это, по-видимому, реакция, тоже направленная на сбережение ставшей дефицитной из-за ухудшения среды энергии.

Интегративные связи в популяциях представляют собой взаимоотношения между ее элементами — особями. При чрезвычайных обстоятельствах эти связи прерываются, что ведет к возрастанию агрессии, нарушению отношений между полами, между родителями и потомством. Эта целостная деструктивная реакция популяции адаптивна. Она сокращает число особей, приводя его в соответствие с уменьшившимися ресурсами [66], т. е. устраняет возникшую из-за ухудшения среды энергетическую недостаточность. В биоценозе интегративные связи представляют собой взаимодействия между видами. Сокращение числа видов в биоценозе при его повреждении уменьшает число интегративных связей в нем. Это экономит необходимую для него энергию. Надежность существования низкоинтегрированных живых систем обеспечивается их способностью при ухудшении среды подвергаться обратному регрессивному развитию.

А удовлетворению каких нужд служат креативные процессы (пролиферация), которые наблюдаются при образовании БДЗ? Размножение элементов в ответ на повреждение характерно для систем разного уровня. Пролиферация — универсальная реакция на повреждение Metazoa [47] и Metaphyta [63]. У колоний полипов элементами системы являются зооиды, у деревьев — побеги. У гидроидных полипов после воздействия на них токсическими веществами ускоряется образования новых зооидов [31]. У деревьев после аварии на Чернобыльской АЭС в зоне острого радиационного воздействия наблюдалась интенсификация образова-

ния побегов [35]. Увеличение числа элементов при повреждении происходит и в популяциях и биоценозах. Низкие концентрации ионов тяжелых металлов ускоряют размножение бактерий [19], дрожжей [59] и водорослей [34]. Повреждающие воздействия стимулируют бесполое размножение [31]. Демографическая система тоже подчиняется системным закономерностям [15]. Пики рождаемости зарегистрированы после первой и второй мировых войн в странах, принимавших в них участие. Возросла рождаемость в Китае в 1962–1970 гг. после продовольственного кризиса 1959–1961 гг. [7], а также в Армении в 1989–1990 гг. после землетрясения 1988 г. [24]. Подъем рождаемости в Праге в 1974–1978 гг. [123], возможно, был связан с событиями 1968 г. Всплеск рождаемости — обычное явление после социальных и природных катаклизмов [24]. Биоценоз в ответ на повреждение тоже реагирует размножением составляющих его элементов. Он при неблагоприятных на него воздействиях возвращается на начальные этапы сукцессии. При этом медленно размножающиеся К-виды замещаются быстро размножающимися г-видами. Приспособительный смысл увеличения при действии повреждающих факторов числа однородных элементов в колониях полипов, у деревьев, а также в надорганизменных системах, не ясен. Деление же клеток, происходящее при образовании БДЗ, связано с тем, что в ходе их происходит утрата черт специализации, унаследованных от исходных соматических клеток [40]. В результате этой утраты число интегративных связей в модуле, подвергающемся обратному развитию, уменьшается и энергетические потребности его снижаются. Изложенное приводит к заключению, что разрушение в ходе онкогенеза органов и размножение опухолевых клеток — это атавистическая реакция, направленная на сокращение энергозатрат. Наличие этой реакции обусловлено исторически. Она филогенетически из-за коренного изменения организации особи, произошедшей в ходе эволюции, «устарела».

Онкогенез — это атавистическое преддиапаузное размножение клеток бластогенического зародыша

Объяснение приспособительного значения обратного развития, происходящего при образовании БДЗ, данное в предыдущем разделе, не внесло ясности в вопрос — почему диапауза бластогенического зародыша наступает не на этапе его роста, когда дифференцировка еще полностью отсутствует, а во время бластуляции или гастрюляции? Выяснение этого вопроса позволит понять, как соотносится рост БДЗ и опухоли. Из двух или трех типов слабо дифференцированных клеток состоят не только бластогенические, но и зиготические

диапаузирующие зародыши примитивных аклональных беспозвоночных [43]. Видов, у которых бы диапауза наступала до образования бластодермы, пишут А. D. Lees [105] и R. Врену [84], неизвестно. Из этого правила удалось найти лишь одно исключение: у турбеллярии *Microstomum lineare* в диапаузу впадает 8-клеточный зиготический зародыш [96]. Таким образом, в результате отбора независимо в разных эволюционных линиях диапауза возникла на морфологически сходных стадиях эмбриогенеза и бластогенеза. Наибольшей устойчивостью к повреждению обладают клетки наименее дифференцированные. Необходимость дробления зиготы перед диапаузой раннего зародыша, вероятно, обусловлена тем, что ооцит, а, следовательно, и зигота — высокодифференцированные клетки и потому малоустойчивые. Малоустойчивы и соматические клетки, из которых образуются БДЗ. В ходе дробления зиготического зародыша и палинтомических делений бластогенетического зародыша черты специализации, унаследованные от зиготы и от соматических клеток, теряются [40]. Диапауза на стадии бластулы или гастролы и на сходных с ними по строению стадиях развития бластогенетического зародыша наступает, вероятно, потому, что в это время завершается утрата черт специализации, унаследованных от соматических клеток и от зиготы, но еще не начинается специализация, связанная с дальнейшим развитием зародыша.

На стадии поздней бластулы — ранней гастролы происходит включение онтогенетических процессов генома зародыша. Поэтому, по мнению И.Н. Зусмана [29], эти стадии обладают повышенным резервом устойчивости. Стадии поздней бластулы и ранней гастролы обладают в наибольшей мере и способностью к обратимой остановке развития. Это установлено на икре лягушек [94] и рыб [104]. Остановка развития раннего зародыша известна и у птиц. У них яйца до начала их высиживания находятся на стадии поздней бластулы — ранней гастролы [28, 29]. Характер устойчивости их зародышей к холодовым воздействиям имеет, по И.Н. Зусману [28, 29], вид кривой, пик которой приходится на время конца бластуляции — начала гастрюляции, т. е. именно на те стадии, к которым приурочена откладка яиц. Это позволяет им переносить охлаждение до начала их высиживания. Повышенная толерантность указанных стадий эмбриогенеза обнаружена у зародышей млекопитающих [6], лягушек [37] и рыб [18]. Диапауза ранних зиготических и бластогенетических зародышей примитивных беспозвоночных — это два разных способа решения одной и той же жизненной задачи — сохранения жизнеспособности при энергетической недостаточности. Диапауза зародышей этих животных основана на максимальном снижении роли системных реакций и на увеличении роли индивидуальной устойчивости клеток.

Сходство диапаузирующих бластогенетических и зиготических зародышей беспозвоночных состоит также в том, что и те, и другие находятся в состоянии паранекроза. Паранекроз — защитная реакция [11]. К показателям паранекроза относится увеличение клеткой светорассеяния. Свойством сильно рассеивать свет обладают БДЗ и зиготические диапаузирующие ранние зародыши примитивных беспозвоночных [43]. Есть и другие свидетельства того, что диапаузирующие ранние зародыши примитивных беспозвоночных пребывают в состоянии паранекроза. У них снижен метаболизм, окислительное фосфорилирование заменено аэробным гликолизом, повышена устойчивость к повреждающим факторам, уменьшено количество воды [73]. Это признаки паранекроза [11]. Паранекроз — реакция, возникшая на дометаболическом этапе эволюции. Наличие ее признаков у зародышей свидетельствует, что их способность переживать неблагоприятный сезон основана на индивидуальной устойчивости клеток. При способности к ухудшению среды высших растений, организмов низкоинтегрированных, тоже основано на индивидуальной устойчивости клеток [56]. Онкогенез — это атавистическое обратное развитие, направленное на превращение организма в бластоло- или гастролоподобный БДЗ. Размножение опухолевых клеток соответствует периоду роста этого зародыша, когда его клетки размножаются палинтомически. Вслед за этим периодом должна произойти начальная дифференцировка, «бластуляция» или «гастрюляция», когда пролиферация в бластогенной зоне из-за наступления диапаузы прекращается. Обсуждаемая возможность лечения лейкозов путем перевода опухолевых клеток в дифференцированное состояние [1] представляет собой перевод их в состояние, соответствующее состоянию клеток приступившего к диапаузе зародыша.

Регрессия опухолей

От реакций уже сформировавшихся БДЗ вернемся к вопросу о их формировании. Существует два типа управления. Если регулирующее воздействие вырабатывается специальными элементами, выделенными из остальной части системы, управление называется внешним. Если же такого элемента выделить нельзя, а полезный результат порождается взаимодействиями самих элементов системы, равноправных с точки зрения участия в управлении, оно называется внутренним [52]. Внутренним следует назвать управление, основанное на межклеточных и межтканевых взаимодействиях. Они лежат в основе бластогенеза губок, у которых центральные регулирующие структуры отсутствуют. Способность губок к бластогенезу дает основание думать, что эта способность и у других модульных видов возникла на донервном и доэндокринном этапах их

эволюции и потому, вероятно, осуществляется с помощью межклеточных и межтканевых взаимодействий. Наличием бластогенных зон модульные виды схожи с высшими растениями. У тех тоже во взрослом состоянии присутствует эмбриональная ткань — меристема. Меристемы верхушки побега и кончика корня исполняют роль центров, координирующих процессы во всем растении. Играет ли такую же роль бластогенная зона у модульных животных? Вероятно, в некоторых случаях играет. Показателем ее влияния на морфогенетические процессы является инволюция тканей, которая, как указывает О.М. Иванова-Казас [31], сопровождается образованием бластогенетических зародышей, развивающихся и с диапаузой, и без нее. Но результат взаимодействия бластогенной зоны со специализированными тканями может быть и иным.

В теплые зимы остаточная репродуктивная способность у готовящегося к диапаузе модульного беспозвоночного реализоваться может. Тогда у него включается механизм, поворачивающий эту подготовку вспять. Приспособительный смысл этого в следующем. Диапауза при наличии условий, позволяющих активную жизнедеятельность, ведет к ослаблению завоеванных особью позиций в борьбе за ресурсы биотопа. Пребывание в диапаузе при благоприятных для жизни условиях грозит вытеснением особи из биотопа, который займут другие особи. Поэтому в теплые зимы у некоторых асцидий бластогенетические зародыши, еще не окончившие своего формирования, подвергаются инволюции, а начавшие было распадаться жизненно важные органы модулей восстанавливаются [85, 92]. У них при взаимодействии бластогенной зоны и специализированных тканей инволюции подвергаются не специализированные ткани, а бластогенная зона. Рассасывание готовившегося к диапаузе бластогенетического зародыша — целостная реакция. Организм, видимо, интегрирует сигналы, поступающие из внешней среды, из бластогенных зон и от специализированных тканей и полезным для себя образом на них реагирует. Он либо продолжает готовиться к диапаузе, либо возвращается к активной жизни. Инволюция готовившегося к диапаузе бластогенетического зародыша — эволюционный предшественник регрессии опухоли. Регулирование роста опухоли осуществляется, вероятно, на основе межклеточных и межтканевых взаимодействий.

Происхождение механизма иммунорегуляции онкогенеза

Сравнение морфогенетических потенциалов иммунитов у животных, находящихся на разных этапах эволюции, приводит к выявлению параллелей между онкогенезом и бластогенезом, подтверждающих излагаемую гипотезу. У губок иммунокомпетентными клетками яв-

ляются археоциты и колленоциты [17, 112], у стрекающих — блуждающие клетки мезоглеи и интерстициальные клетки [17, 51]. Высказано мнение [107], что наделенные широкими морфогенетическими потенциями блуждающие амебоциты турбеллярий — тоже эволюционные предшественники гемоцитов. У асцидий клетками, функция которых направлена на реализацию иммунологических и морфогенетических потенциалов, служат лимфоциты, или гемоцитобласты, а также макрофаги и некоторые другие типы гемоцитов [82, 102, 117]. У насекомых морфогенетическими потенциями обладают лимфоциты [125]. Участие иммунной системы в морфогенезе заключается в выполнении ее клетками формативной и регуляторной функций. Способность клеток иммунной системы выполнять формативную функцию, т. е. быть источником для построения тканей, в нормальном онтогенезе наиболее сильно выражена у модульных беспозвоночных. У некоторых губок путем агрегации археоцитов, вышедших за пределы колонии, формируются бластогенетические развивающиеся без диапаузы зародыши [86]. Путем агрегации блуждающих амебоцитов за пределами организма образуются БДЗ (подоциты) у полипа сцифомедузы *Aurelia aurita* [87]. БДЗ губок (геммулы) — это скопления археоцитов внутри губки. У некоторых асцидий в формировании бластогенетических зародышей, как диапаузирующих, так и развивающихся без диапаузы, формативную роль играют лимфоциты (гемоцитобласты) [31]. У них в отличие от губок и полипа сцифомедузы *A. aurita* в образовании бластогенетических зародышей, кроме клеток иммунной системы, формативную роль играют и другие клетки [31, 117]. У турбеллярий из блуждающих амебоцитов могут образовываться, вероятно, все типы клеток тела [39]. В образовании регенерационной бластемы клетки иммунной системы принимают участие у асцидий [117] и насекомых [125]. У насекомых из гемоцитов формируется жировое тело [125], а у асцидий — ооциты [119]. У позвоночных клетки иммунной системы осуществляют формативную функцию в эмбриогенезе, формируя новые очаги кроветворения, и в постнатальной жизни, создавая колонии стволовых клеток в уже функционирующих гемопоэтических органах. Формативными иммунокомпетентными клетками позвоночных являются также при регенерации кроветворной ткани и при гемобластозах [22, 58, 78]. Регулирование иммунной системой морфогенеза осуществляется путем разрушения клеток, стимуляции их размножения и влияния на их дифференцировку. Гистолиз жизненно важных органов, как говорилось выше, — составная часть подготовки к диапаузе сидячих видов. У губок гистолиз клеток осуществляется с помощью археоцитов [31], у асцидий — с помощью макрофагов и, возможно, других клеток иммунной системы [85,

101, 109]. У насекомых с полным превращением фагоцитоз тканей лимфоцитами наблюдается при метаморфозе [41, 57, 72, 125].

Наряду с гистолитической регуляторные клетки иммунной системы беспозвоночных выполняют функцию трофическую. Архециты губок и макрофаги асцидий, заглотив клетки или их фрагменты, становятся трофоцитами. Трофоциты мигрируют в бластогенетические зародыши (готовящиеся к диапаузе и развивающиеся без нее) и обеспечивают их питательными веществами [31]. У насекомых при метаморфозе питательные вещества лимфоцитов, образовавшиеся в результате фагоцитоза личиночных тканей, служат для роста имагинальных тканей [41, 57, 72, 125]. Сведений о влиянии иммунной системы на дифференцировку клеток у беспозвоночных не найдено. У позвоночных клетки иммунной системы направляют дифференцировку клеток [5], способствуют их размножению [5, 112, 115], либо фагоцитируют их. В отличие от формативных регуляторные клетки иммунной системы, сыграв свою роль, погибают и в состав возникающих путем бластогенеза модулей и регенерируемых тканей не входят. Таким образом, формативные возможности клеток иммунной системы по мере движения вверх по филогенетической лестнице снижаются. У самых примитивных Metazoa — губок и стрекающих они могут быть единственным материалом при построении нового модуля. У асцидий наряду с лимфоцитами в образовании путем бластогенеза нового модуля участвуют клетки, не являющиеся иммунокомпетентными. У еще более высокоорганизованных видов — насекомых и позвоночных в связи с утратой способности к бластогенезу клетки иммунной системы перестают участвовать в формировании нового организма, но в процессах нормального развития и при репаративной регенерации формативную роль еще выполняют. Деструктивная роль клеток иммунной системы по мере повышения организации особи тоже уменьшается. У губок и асцидий при подготовке к сезонному ухудшению среды большинство типов клеток фагоцитируется клетками иммунной системы. У более продвинутых в эволюционном отношении видов (кроме насекомых с полным превращением) объем деструктивных процессов в нормальном онтогенезе меньше.

При онкогенезе утраченные формообразовательные возможности клеток иммунной системы восстанавливаются. При гемобластозах опухолевые лимфоциты позвоночных, подобно формативным клеткам иммунной системы губок, полипа медузы *Aurelia aurita* и асцидий, формируют новообразования (злокачественные опухоли), которые построены тоже из незавершивших дифференцировку (малигнизированных) клеток. Возникновению этих новообразований при лейкозах тоже

предшествует миграция (по кровяному руслу) незрелых (малигнизированных) клеток иммунной системы. Лимфоциты и макрофаги позвоночных при онкогенезе, как архециты губок и макрофаги асцидий перед наступлением неблагоприятного для жизни сезона года, стимулируют рост новообразования и разрушают жизненно важные органы. Это разрушение, как у губок и у асцидий при подготовке к диапаузе, ведет к дезинтеграции организма, разрушению его жизненно важных органов. Из беспозвоночных наиболее близки к позвоночным асцидии. У асцидий и у позвоночных гомологичны следующие процессы: 1) разрушение иммуноцитами модулей колонии при подготовке ее к диапаузе и разрушение лимфоцитами и макрофагами тканей опухоленосителя, облегчающее распространение опухоли; 2) передача трофоцитами растущему готовящемуся к диапаузе бластогенетическому зародышу питательных веществ и иммуностимуляция роста опухоли; 3) формативная функция лимфоцитов (гемоцитобластов) при образовании БДЗ и гемобласты.

Эволюционные корни старческой инволюции

Старение — это особая биологическая функция, способствующая прогрессивной эволюции [62], результат функционирования механизма, который на определенном этапе онтогенеза вступает в борьбу с механизмами обеспечения жизни и прерывает ее течение [33]. Обнажением какого регуляторного механизма нормального онтогенеза предков является механизм, ограничивающий продолжительность жизни? Предполагается, что генетическая индивидуальность у клональных беспозвоночных потенциально бессмертна [95, 100, 110 и др.]. У модульных видов модули постоянно подвергаются инволюции, стареют и отмирают, замещаясь новыми. Благодаря этому старые колонии состоят из молодых модулей. У клональных унитарных видов организмы тоже подвергаются старческой инволюции и умирают. Так, у турбеллярий и олигохет описана смерть от старости родительского организма после ряда актов бесполого размножения [31, 106]. При старении происходят необратимые накопления изменений, неблагоприятно действующих на приспособленность организма, снижающих его репродуктивные возможности и увеличивающих риск смерти [90, 93]. У клональных модульных и унитарных видов старческая инволюция, вызывающая эти необратимые изменения, уже есть, но она еще не обязательно приводит к гибели уникальной генетической индивидуальности — колонии или клона. Проблема деструктивных процессов, происходящих при старении аклональных видов, упирается в проблему старческой инволюции клональных видов. Эволюция ускорила, когда в связи с повыше-

нием целостности организма способность к бесполому размножению была утрачена, онтогенез стал необратим, а организмы — аклональными. У аклональных видов смерть от старости стала устранять генотипы родителей, давая простор особям следующего поколения, носителям новых комбинаций генов. В некоторых филогенетических линиях это произошло до превращения клональных организмов в аклональные. Так, например, при бесполом размножении гидры итеропарны и, возможно, потенциально бессмертны, а при половом размножении семельпарны и смертны. Старческая инволюция клональных Metazoa является, вероятно, эволюционным предшественником старческой инволюции аклональных видов. Причиной старческой инволюции тканей у клональных видов, как говорилось выше, могло быть воздействие бластогенной зоны. У аклональных видов пролиферирующая соединительная ткань, замещающая клетки жизненно важных органов, является гомологом бластогенной зоны.

Заключение

Путь к расшифровке механизмов онкогенеза и старения лежит через расшифровку механизмов их эволюционных предшественников. Почему факторы, вызывающие бессмертие клеток (их малигнизацию), ускоряют процесс старения? В работе предлагается ответ на этот задаваемый В. Н. Анисимовым и М. В. Соловьевым вопрос [4]. Они ускоряют старение потому, что онкогенез — это атавистический процесс семельпарного размножения, целостная реакция организма, составной частью которой является разрушение жизненно важных органов. Это разрушение на ранних этапах эволюции позволяло поддерживать энергобаланс организации особи. Высокий уровень организации оказался несовместимым с обратимостью онтогенеза. У видов, вступивших на путь прогрессивной эволюции, деструктивные процессы, происходящие при обратном развитии, стали необратимыми. Они стали приводить не к омоложению организма, а его к необратимой дезинтеграции. Обратное развитие при онкогенезе не может дойти до превращения организма в БДЗ. Оно обрывается смертью. Онкогенез — это извращенная подготовка к диапаузе. Извращение произошло потому, что после утраты способности к бесполому размножению все особи, приступавшие к формированию «БДЗ» (т. е. злокачественной опухоли), погибали, не оставляя потомства, и отбор не устранял мутации, искажавшие программу исходного процесса. Сходство онкогенеза у представителей разных эволюционных линий конвергентное. Оно объясняется сходством процессов образования БДЗ у первобытных Metazoa. У видов, образующих БДЗ, вызвать канцерогенными воздействиями

образование опухолей невозможно. У них в результате этих воздействий будут образовываться не опухоли, а БДЗ. Онкогенез — это реакция, основанная на межклеточных и межтканевых взаимодействиях. Поиск способов управления ею лежит на пути воздействия на весь организм. Достижения в изучении диапаузы могут оказаться основополагающими в выработке стратегии лечения рака. Для расшифровки механизмов гемобластозов представляет интерес формативная функция гемоцитов при подготовке асцидий к диапаузе, а для расшифровки механизма регрессии опухоли — рассасывание у асцидий бластогенического готовившегося к диапаузе зародыша.

Образование БДЗ в жизненном цикле модуля не носило обязательного характера. БДЗ образовывались лишь при получении сигналов, оповещающих о близящемся сезонном ухудшении среды. Поэтому и онкогенез не является судьбой каждого аклонального организма. Бесполое же размножение, при котором вновь образующиеся зародыши проходили бездиапаузное развитие, было обязательной составной частью жизненного цикла каждого модуля сидячего беспозвоночного и каждой особи клонального свободно подвижного вида. Поэтому старение — судьба каждого аклонального организма. Механизм, управляющий старческой инволюцией, основан на межклеточных и межтканевых взаимодействиях. Деструктивные явления, сопровождавшие итеропарное бесполое размножение, приобрели у аклональных животных новое значение. Они оказались полезными для вида, ускоряя его приспособление к постоянно меняющейся биотической и абиотической среде. Поскольку бесполое размножение в разных эволюционных линиях Metazoa возникло независимо [31], независимо в разных эволюционных линиях возникли механизмы и старческой инволюции.

Гипотеза разработана при финансовом содействии РФФИ, грант 98-04-48043.

Литература

1. Абелев Г. И. Дифференцировка и опухолевый фенотип в клетках лейкозов и лимфом // Клиническая онкогематология / Волкова М.А., ред.—М.: Медицина, 2001.—С. 116–123.
2. Абелев Г. И. Альфа-фетопротейн (биология) // Вестн. РАМН.—2001.—№ 9.—С. 77–89.
3. Анисимов В.Н. Старение и канцерогенез // Успехи геронтолог.—2002.—Вып. 10.—С. 99–125.
4. Анисимов В.Н., Соловьев М.В. Эволюция концепций в геронтологии.—СПб: Эскулап, 1999.
5. Бабаева А.Г., Зотиков Е.А. Иммунология процессов адаптивного роста, пролиферации и их нарушений.—М.: Наука, 1987.
6. Баевский Ю.Б. Эмбриональная диапауза млекопитающих и ее эволюционно-биологическое значение // Темп индивидуального развития животных и его изменение в ходе эволюции.—М.: Изд. АН СССР, 1968.—С. 129–174.

7. Баженова Е.С., Островский А. В. Население Китая.— М.: Мысль, 1991.
8. Беклемишев В.Н. Об общих принципах организации жизни // Бюлл. МОИП. Отд. биол.—1964.—Т. 69, № 2.—С. 22–38.
9. Бережная Н.М. Лимфоциты, инфильтрующие опухоль: фенотип, функциональная активность, биологическое значение, роль в терапии // Экспер. онкол.—1994.—Т. 16, № 4–6.—С. 253–269.
10. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез.—СПб: Наука, 2000.
11. Браун А.Д., Моженко Т.П. Неспецифический адаптационный синдром клеточной системы.—Л.: Наука, 1987.
12. Бриан П. Бластогенез и гаметогенез // Происхождение и развитие половых клеток в онтогенезе позвоночных и некоторых групп беспозвоночных.—Л.: Медицина, 1968.—С. 17–75.
13. Бутенко Р.Б. Экспериментальный морфогенез и дифференциация в культуре клеток растений // Тимирязевские чтения.—5.—М.: Наука, 1975.—52 с.
14. Васильев Ю.М. Взаимоотношение опухолевых клеток друг с другом и с нормальными клетками // Биология злокачественного роста.—М.: Наука, 1965.—С. 200–219.
15. Вишневецкий А.Г. Воспроизводство населения и общество.—М.: Финансы и статистика, 1982.
16. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии: пер. с англ.—М.: Бином; СПб: Невский диалект, 2001.
17. Галактионов В.Г. Иммунология.—М.: Изд. МГУ, 1998.
18. Городилов Ю.Н. Исследование чувствительности рыб к действию высокой температуры в период их эмбриогенеза // Цитология.—1969.—Т. 11, № 2.—С. 169–179.
19. Гузев В.С., Левин С.В., Звягинцев Д.Г. Реакция микробной системы почв на градиент концентрации тяжелых металлов // Микробиология.—1985.—Т. 54, № 3.—С. 414–420.
20. Давыдовский И.В. Общая патология человека.—М.: Медицина, 1969.
21. Данилевский А.С. Фотопериодизм и сезонное развитие насекомых.—Л.: Изд. ЛГУ, 1961.
22. Дворецкий Л.И., Воробьев П.А. Гемабластозы в практике терапевта.—М.: Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова, 1994.
23. Доненко Ф.В., Мороз Л.В. Феномен стабильности роста опухоли в организме хозяина // Вест. РАМН.—1995.—Т. 4.—С. 14–16.
24. Егиазарян А.В. Врожденная патология органа зрения у детей в условиях психоэмоционального стресса населения зоны Спитакского землетрясения: Автореф. дис... канд. мед. наук.—Ереван: Ереванский гос. мед. ун-т им. М. Гораци, 1997.—28 с.
25. Ефуни С.Н., Шпектор В.А. Гипоксические состояния: механизмы развития и пути коррекции // Руководство по гипербарической оксигенации (теория и практика клинического применения) / Ефуни С.Н., ред.—М.: Медицина, 1986.—С. 5–28.
26. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных новообразований // Канцерогенез / Заридзе Д.Г., ред.—М.: Научный мир, 2000.—С. 21–56.
27. Зборовская И.Б. Супрессоры опухолевого роста (антионкогены), механизмы действия, участие в развитии гемобластозов // Клиническая онкогематология / Волкова М.А., ред.—М.: Медицина, 2001.—С. 29–35.
28. Зусман И.Н. Вопросы эволюции эмбриогенеза животных // Новое в жизни, науке, технике.—Серия биология.—5.—М.: Знание, 1973.—64 с.
29. Зусман И.Н. Изменение температурной чувствительности в раннем эмбриогенезе птиц // Журн. общ. биол.—1974.—Т. 35, № 3.—С. 403–413.
30. Иванов А.В. Происхождение многоклеточных животных: филогенетические очерки.—Л.: Наука, 1968.
31. Иванова-Казас О.М. Бесполое размножение животных.—Л.: Изд. ЛГУ, 1977.
32. Карамышева А.Ф. Ангиогенез опухоли: механизмы, новые подходы к терапии // Канцерогенез / Заридзе Д.Г., ред.—М.: Научный мир, 2000.—С. 298–302.
33. Коган А.Б. Общие проблемы биокibernетики // Биологическая кибернетика / Коган А.Б., ред.—М.: Высшая школа, 1977.—С. 41–67.
34. Кожанова О.Н., Дмитриева А.Г. Физиологическая роль металлов в жизнедеятельности растительных организмов // Физиология растительных организмов и роль металлов / Чернавская Н.М., ред.—М.: Изд. МГУ, 1989.—С. 7–55.
35. Козубов Г.М., Таскаев А.И. Радиобиологические и радиоэкологические исследования древесных растений: по материалам 7-летних исследований в районе аварии на Чернобыльской АЭС.—СПб: Наука, 1994.
36. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены // Канцерогенез / Заридзе Д.Г., ред.—М.: Научный мир, 2000.—С. 75–96.
37. Коровина В.М. Изменение стойкости к высокой температуре в эмбриогенезе бесхвостых амфибий // Тр. ВМА.—1945.—Т. 5, Ч. 1.—С. 68–75.
38. Короткова Г.П. Морфогенетические регуляции, их эволюция и классификации // Тр. Ленингр. о-ва естествоиспытателей.—1972.—Т. 78, Вып. 4.—С. 43–73.
39. Короткова Г.П. Регенерация животных.—СПб.: Изд. СПб ун-та, 1997.
40. Короткова Г.П., Токин Б.П. Явления дифференциации и дедифференциации в ходе полового и соматического эмбриогенеза // Дифференцирование в процессе регенерации (материалы совещания).—М.: МОИП, МГУ, 1973.—С. 14–33.
41. Кочетова Н.И. Особенности форменных элементов гемолимфы насекомых // Успехи соврем. биол.—1976.—Т. 82, № 2.—С. 311–318.
42. Кулинский В.И., Ольховский И.А. Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях — резистентная и толерантная. // Успехи соврем. биол.—1992.—Т. 112, № 5–6.—С. 697–714.
43. Макрушин А.В. Ангидробиоз первичноводных беспозвоночных: сохранение жизнеспособности в высушенном состоянии.—Л.: Наука, 1985.
44. Макрушин А.В. Об адаптивной дезинтеграции беспозвоночных // Журн. общ. биол.—1996а.—Т. 57, № 1.—С. 87–90.
45. Макрушин А.В. Диапауза и опухоли // Журн. эволюц. биохим.—1996б.—Т. 32, № 5.—С. 650–655.
46. Макрушин А.В., Худoley В.В. Опухоль как атавистическая адаптивная реакция на условия окружающей среды // Журн. общ. биол.—1991.—Т. 52, № 5.—С. 717–722.
47. Маленков А.Г. Ионный гомеостаз и автономное поведение опухоли.—М.: Наука, 1976.
48. Марфенин Н.Н. Феномен колониальности.—М.: Изд. МГУ, 1993.
49. Марфенин Н.Н. Концепция модульной организации // Журн. общ. биол.—1999.—Т. 60, № 1.—С. 6–17.
50. Меклер Л.Б. Опыт общей теории онкогенеза: основные положения теории // Успехи соврем. биол.—1977.—Т. 84, Вып. 1 (4).—С. 113–127.
51. Напара Т.О., Чага О.Ю. Пролиферативная активность и рост популяции клеток мезоглеи у сцифомедузы *Aurelia aurita*: мезоглеальные клетки стробил и эфир // Цитология.—1992.—Т. 38, № 8.—С. 33–36.
52. Новосельцев В.Н. Теория управления и биосистемы: анализ сохранительных свойств.—М.: Наука, 1978.
53. Новосельцев В.Н. Системные аспекты гомеостаза // Гомеостаз на различных уровнях организации биосистем / Новосельцев В.Н., ред.—Новосибирск: Наука, 1991.—С. 3–17.

54. Нотов Д.Н. О специфике и функциональной организации индивидуального развития модульных объектов // Журн. общ. биол.—1999.—Т. 60, № 1.—С. 60–79.
55. Орбели Л.А. Эволюционный принцип в физиологии // Проблемы советской физиологии, биохимии и фармакологии. VII Всесоюзн. съезд физиологов, биохимиков и фармакологов.—Книга 1.—М.: Изд. АН СССР, 1949.—С. 8–13.
56. Пахомова В.М. Основные положения современной теории стресса и неспецифический адаптационный синдром у растений // Цитология.—1995.—Т. 37, № 1/2.—С. 66–91.
57. Поливанова Е.Н. Функциональный аспект эмбриогенеза насекомых.—М.: Наука, 1982.
58. Потоцкая И.И. Патологическая физиология системы крови // Патологическая физиология.—Элиста: Эссен, 1994.—С. 332–362.
59. Работнова И. Л., Позмогова И. Н. Хемостатное культивирование и ингибирование роста микроорганизмов.—М.: Наука, 1979.—208 с.
60. Савостьянов Г.А. Опыт построения дедуктивной теории специализации и интеграции клеток в фило-, онто- и патогенезе // Арх. анат.—1989.—Т. 96, № 2.—С. 78–93.
61. Светлов П.Г. Физиология (механика) развития (в 2 т.).—Л.: Наука, 1978.
62. Скулачев В.П. Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана // Биохимия.—1997.—Т. 62, № 11.—С. 1394–1399.
63. Слепян Э.И. Патологические новообразования и их возбудители у растений.—Л.: Наука, 1973.
64. Смулевич В.Б. Профессия и рак.—М.: Медицина, 2000.
65. Степаньянц С.Д. Сифонофоры морей СССР и северной части Тихого океана.—Л.: Наука, 1967.
66. Судаков К.В. Стресс в эволюции сообществ: пути выживания // Журн. эволюц. биохим.—1995.—Т. 31, № 4.—С. 489–499.
67. Суслев А.П. Макрофаги и противоопухолевый иммунитет // Итоги науки и техники.—Онкология.—1990.—Т. 19.—161 с.
68. Татосян А.Г. Молекулярно-генетические изменения в злокачественных клетках // Канцерогенез / Заридзе Д.Г., ред.—М.: Научный мир, 2000.—С.57–76.
69. Татосян А.Г., Зуева Э.Ш. Механизмы активации онкогенов // Клиническая онкогематология / Волкова М.А., ред.—М.: Медицина, 2001.—С. 22–28.
70. Теломера, теломераза и старение // Биохимия.—1997.—Т. 62, № 11.—С. 1379–1565.
71. Токин Б.П. Регенерация и соматический эмбриогенез.—Л.: Изд. ЛГУ, 1959.
72. Тыщенко В.П. Основы физиологии насекомых: физиология метаболических систем.—Л.: Изд. ЛГУ, 1976.
73. Ушатинская Р.С. Скрытая жизнь и анабиоз.—М.: Наука, 1990.
74. Худoley В.В. Сравнительный анализ опухолевого роста // Журн. общ. биол.—1976.—Т. 37, № 2.—С. 242–252.
75. Шакин В.В. Биосистемы в экстремальных условиях. // Журн. общ. биол.—1991.—Т. 52, № 6.—С. 784–792.
76. Швембергер И.Н. Рак и дифференцировка клеток.—Л.: Наука, 1976.
77. Шилов И.А. Популяционный гомеостаз // Зоол. журн.—2002.—Т. 81, Вып. 9.—С. 1024–1031.
78. Шустов В.Я. Клиническая гематология.—Саратов: Изд. Саратовск. ун-та, 1994.
79. Abelev G.I. Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors // Adv. Cancer Res.—1971.—Vol. 14.—P. 295–358.
80. Abelev G.I. On the possible causes of AFP reexpression in liver tumors: a hypothesis // Tumor biology.—1999.—Vol. 20, Suppl. 2.—P. 16.
81. Anisimov V.N. Carcinogenesis and aging. Vols 1 and 2.—Doca Raton: FL. CRC Press, 1987. (цит по: [3]).
82. Ballarin L., Cima F., Sabbadin A. Phagocyte differentiation and apoptosis in the colonial ascidian, *Botryllus schlosseri* // Animal Biology.—1996.—Vol. 5, № 2.—P. 69.
83. Beauchemin N., Sadekova S., Izzi L., Turbide C. The role of CEA family members during tumor development // Tumor biology.—1999.—Vol. 20, Suppl. 2.—P. 20.
84. Breny R. Contribution a l'etude de la diapause chez *Neodiprion sertifer* Geoffr. dans la nature // Mem. Acad. roy. belg., cl. sci.—1957.—Т. 30, Fasc. 3.—P. 3–86.
85. Burighel P., Brunetti R., Zaniolo G. Hibernation of the colonial ascidian, *Botrylloides leachi* (Savogni) // Boll. Zool.—1976.—Vol. 43.—P. 239–301.
86. Burton M. Non-sexual reproduction in sponges with special reference to a collection of young *Geodia* // Proc. Linn. Soc. London.—1949.—Vol. 2.—P. 163–178.
87. Chapman D.V. Structure, histochemistry and formation of the podocyst and cuticle of *Aurelia aurita* // J. Mar. Biol. Ass. U. K.—1968.—Vol. 48.—P. 187–208.
88. Chemical carcinogenesis and mutagenesis // Handbook of experimental pharmacology. Vols 94/1–II/ Cooper C.S., Grover P.L., eds.—Berlin: Springer Verlag, 1990.
89. Child C.M. Patterns and problems of development.—Chicago: Univ. Chicago Press, 1941 (цит. по: [38]).
90. Collatz K.-G. Towards a comparative biology of aging // Insects aging: strategies and mechanisms / Collatz K.-G., Sohal R.S., eds.—Berlin: Springer Verlag, 1986.—P. 1–8.
91. Craigie J., Lind P.E., Hayward M. E., Begg A.M. Preliminary observations on a «dormant» state of sarcoma cells with special reference to resistance to freezing and drying // J. Pathology and Bacteriology.—1951.—Vol. 63, № 1.—P. 177–178.
92. Drisch H. Studien über Regenerationsvermögen der *Clavelina lepadiformis* // Arch. Entw.-Mech. Org.—1902.—Bd. 14.—S. 247–287.
93. Finch C. E. Longevity, senescence, and the genome.—Chicago, Illinois: Univ. Chicago Press, 1990 (цит. по: [99]).
94. Flickinger R.A. Reversible delay of normal development of frog embryos by inhibition of DNA synthesis // J. exp. Zool.—1966.—Vol. 161, № 2.—P. 243–256.
95. Gardner S.N., Mangel M. When can clonal organisms escape senescence? // Amer. Naturalist.—1997.—Vol. 150, № 4.—P. 462–490.
96. Graff L., von Turbellaria // Dr. H.G. Bronns Klassen und Ordnungen des Tierreichs.—Leipzig, 1904–1908.—Bd. 4.—Abt. 1c.—Lfg. 64–117.—S. 1732–2599.
97. Gye W.E. The propagation of the mouse tumors by means of dried tissue // British Med. J.—1949.—№ 4603.—P. 511–515.
98. Harper J.L., Rosen B.R. Preface // Phil. Trans. Roy. Soc. London.—B.—1986.—Vol. 313, № 1159.—P. 3–5.
99. Holmes D.J., Austad S.N. The evolution of avian senescence patterns: implication for understanding primary aging process // Amer. Zoologist.—1995.—Vol. 35, № 4.—P. 307–317.
100. Jackson B.C., Coats A.C. Life cycles and evolution of clonal (modular) organisms // Phil. Trans. Roy. Soc. London.—B.—1986.—Vol. 313, № 1159.—P. 7–22.
101. Kawamura K., Watanabe H. Localised morphogenetic activity in the pallear bud of a polystielid ascidian, *Polyandrocarpa misakiensis* // Mem. Fac. Sci. Kochi Univ.—Biology.—1982.—Vol. 5.—P. 55–69.
102. Kawamura K., Nakauchi M. Homeostatic integration of stem cell dynamics during pallear budding of ascidian // Zool. Science.—1991.—Vol. 8, № 1.—P. 11–22.
103. Khudoley V.V. Phylogenesis and cancer: unsolved questions of comparative and evolutionary oncology // Spontaneous animal tumors: a survey / Rossi L., Richardson R., Harshberger J., eds.—Genua, Italy, 1997.—P. 167–171.

104. Laale H.W., McCallon D.J. Reversible developmental arrest in the embryo of the zebrafish, *Brachiodanio rerio* // *J. exp. Zool.*—1968.—Vol. 167, № 1.—P. 117–127.
105. Lees A.D. The physiology of diapause in arthropods // *Cambridge Monographs in Experimental Biology.*—Cambridge, 1955.—№ 4.
106. Martinez D.M., Levinton J.S. Asexual metazoans undergo senescence // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1992.—Vol. 89, № 2.—P. 9920–9923.
107. Morita M. Structure and function of the reticular cell in the planarian, *Dugesia dorochocephala* // *Hydrobiologia.*—1995.—Vol. 305, № 1–2.—P. 189–196.
108. Nakahara W. Viability of desiccated or glycerinated cells of a chicken sarcoma // *Science.*—1926.—Vol. 68, № 1639.—P. 549–550.
109. Nakauchi M. Asexual development of ascidians: its biological significance, diversity, and morphogenesis // *Amer. Zool.*—1982.—Vol. 22, № 4.—P. 753–763.
110. Orive M.E. Senescence in organisms with clonal reproduction and complex life histories // *Amer. Naturalist.*—1995.—Vol. 145, № 1.—P. 90–108.
111. Partridge L., Barton N.M. Optimality, mutation and evolution of aging // *Nature.*—1993.—Vol. 362.—P. 305–311.
112. Pasquier L.D. Evolution of immune system // *Fundamental immunology.*—3-d edition / Paul W.E., ed.—N.Y.: Raven Press, 1993.—P. 199–233.
113. Passey R. D., Dmochowski L. Freezing and desiccation of mouse tumors // *Brit. Med. J.*—1950.—№ 4689.—P. 1129–1134.
114. Passey R.D., Dmochowski L., Lasmitki I., Millard A. Cultivation in vitro of frozen and desiccated mouse tumor tissue // *Brit. Med. J.*—1950.—№ 4689.—P. 1136–1137.
115. Prehn R.T. The immunoreaction as a stimulation of tumor growth // *Science.*—1972.—Vol. 176.—P. 170–176.
116. Reijerkerk A., Voest E.E., Gebbink M.F. No grip, no growth: the conceptual basis of excessive proteolysis in the treatment of cancer // *Europ. J. Cancer.*—2000.—Vol. 36, № 13.—P. 1695–1705.
117. Rinkevich D., Shlemberg Z., Fishelson L. Whole-body protochordate regeneration from totipotent blood cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1995.—Vol. 92, № 17.—P. 7695–7699.
118. Rose M.R. Evolutionary biology of aging // *Oxford University Press; New York, 1991* (цит. по: [99]).
119. Sabbadin A., Zaniolo G. Sexual differentiation and germ cell transfer in the colonial ascidian, *Botryllus schlosseri* // *J. Exp. Zool.*—1979.—Vol. 207, № 2.—P. 289–304.
120. Sugiura K. Tumor transplantation // *Methods of animal experimentation.*—New York: Acad. Press, 1965.—Vol. 2.—P. 171–222.
121. Tardent P. Ecological aspects of the morphodynamics of some Hydrozoa // *Amer. Zool.*—1965.—Vol. 5, № 3.—P. 525–529.
122. Tatarinov Y.S., Kazemirsky A.N., Salmasi Z.N. et al. Immunoregulatory activity of human alpha-fetoprotein isolated on estrogen-immobilised sorbent // *Tumor biology.*—1997.—Vol. 18, Suppl. 1.—P. 59.
123. The family in the mother of towns: today's Prague family portrayed in statistical data.—Statistical Office of Prague, 1994.
124. Thompson J. Tumor selective expression of prodrugs and suicide genes using the CEA gene therapy // *Tumor biology.*—1998.—Vol. 19, Suppl. 2.—P. 3.
125. Wigglesworth V.B. Hemocytes and growth in insects. // *Insect hemocytes. Development, forms, and techniques* / Gupta F.P., eds.—Cambridge Univ. Press, 1979.—P. 303–319.
126. Yakimenko E.F., Yazova A.K., Gussev A.I. et al. Epitopes of human alpha-fetoprotein (hAFP) // *Tumor biology.*—1998.—Vol. 19, Suppl. 2.—P. 23.

Adv. Gerontol.—2004.—Vol. 13.—P. 32–43

A.V. Makrushin

EVOLUTIONARY PREDECESSORS OF ONCOGENESIS AND OLD AGE INVOLUTION

Institute of Biology of Inland Waters, Russian Academy of Science,
Borok, Yaroslavl region, 152742; e-mail: makru@ibiw.yaroslavl.ru

A hypothesis is stated explaining emergence of mechanisms of oncogenesis and old age involution. According to the hypothesis the destructive and proliferative phenomena, observed in the course of these pathological processes, emerged on the basis of the destructive and proliferative phenomena, associated with asexual reproduction in the Precambrian Metazoa. The evolutionary predecessor of the oncogenesis was semelparous asexual reproduction, and the evolutionary predecessor of the old age involution was desintegration of tissues associated with iteroparous asexual reproduction. The oncogenesis and old age involution in different lines of the Metazoa originated independently. Processes of the normal ontogenesis in the contemporary primitive Invertebrates are pointed out. These are the evolutionary predecessors of regression of tumors and haemoblastosis. The importance of regressive development is discussed.

Key words: oncogenesis, old age involution, diapause, asexual reproduction, evolution.